Ueber einen neuen Fall von Alkaptonurie.

Lane Medical Library

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 13. JULI 1897

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Ewald Stier

aus Neu-Ruppin.

OPPONENTEN:

Herr Dd. med. Neumann.
- cand. med. Gruenhagen.
- cand. med. Gaehde.

Berlin.

Druck von E. Ebering.

Linkstrasse 16.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uebereinenneuenf0000ewal

Meinen lieben Eltern.

Im Jahre 1859 fand Boedeker[1] bei einem 44jährigen Manne die auffallende Eigenschaft, dass sein Harn beim Stehen an der Luft sich langsam braun färbte und dass diese Färbung durch Schütteln mit Natronlauge schneller und intensiver auftrat; ferner zeigte dieser Harn die Fähigkeit, salpetersaures Quecksilber, Uebermangansäure, Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung zu reduzieren. Dass diese Reduktionsfähigkeit nicht auf der Anwesenheit von Zucker beruhte, wurde durch den negativen Ausfall der Gährprobe und die optische Inaktivität des Harns genügend erwiesen. Durch Fällung des mit neutralem Bleiacetat ausgefällten Harns mit basischem Bleiacetat, Zerlegung des erhaltenen Niederschlags mit Schwefelwasserstoff und Ausschütteln der vom Schwefelblei abfiltrierten Flüssigkeit mit Aether gelang es Boedeker auch, eine Substanz zu isolieren, welche die ebengenannten Eigenschaften in sich vereinte und also als der Träger der spezifischen Eigenschaften dieses Harns angesehen werden musste. Er nannte diese Substanz Alkapton*). Es gelang ihm aber nicht, sie rein darzustellen und in ihrer Zusammensetzung chemisch zu bestimmen.

Im Jahre 1875 beobachtete dann Fürbringer[2] einen 29jährigen Phthisiker und Ebstein und Müller[3] ein $1^1/_2$jähriges Kind, deren Harne dasselbe Verhalten zeigten. Die beiden letzteren glaubten, die Ursache

*) von Alkali und *κάπτειν* begierig verschlucken.

dieser Anomalie in einem aus dem Harn isolierten Stoff, den sie auf Grund seiner Reaktionen für Brenzkatechin hielten, sehen zu müssen. Diese Auffassung lieferte scheinbar eine einfache Erklärung der Alkaptonurie und gewann sehr an Wahrscheinlichkeit, als Baumann[4] bald darauf nachwies, dass Brenzkatechin ein normaler Bestandteil des Pferdeharns sei und gelegentlich in wechselnden Mengen auch im Menschenharn auftrete.

Unter den weiteren Mitteilungen ist noch die von Smith[5] zu erwähnen, weil er bei einem von ihm beobachteten Fall, einem dreijährigen Mädchen, nachwies, dass die fragliche Substanz keinesfalls Brenzkatechin sein könne. Seiner Ansicht nach handelte es sich wahrscheinlich um Protokatechusäure.

Nach ihm fand Kirk[6] in dem Alkaptonharn dreier Geschwister (Kinder in den ersten Lebensjahren) verschiedene, dem von Boedeker beschriebenen Alkapton ähnliche Substanzen, die er Uroleucin- und Uroxanthinsäure benannte. Die Uroleucinsäure hat die Formel $C_9H_{10}O_5$. Huppert[7] sprach später die Vermutung aus, dass es sich um eine Trioxyphenylpropionsäure handele.

Leider ist keine von diesen Säuren je wieder beobachtet, ebenso wenig wie die von Marshall[8] isolierte und Glykosursäure benannte Säure, die alle für den Alkaptonharn charakteristischen Eigenschaften zeigte. So drohte die Frage der Alkaptonurie immer verwickelter und unklarer zu werden, als endlich im Jahre 1890 Wolkow und Baumann[9] an der Hand eines neuen Falles durch sorgfältige und geistvolle Untersuchungen eine sichere Grundlage in dieser Frage schufen.

Es gelang Wolkow und Baumann aus dem angesäuerten Harn eines 67jährigen Mannes, der alle von Boedeker verlangten Eigenschaften des Alkaptonharns

zeigte, durch Ausschütteln mit Aether, Versetzen des in heissem Wasser gelösten Aetherrückstandes mit Bleiacetat und Zerlegen des beim Erkalten des heissen Filtrats sich abscheidenden Bleisalzes mit Schwefelwasserstoff den fraglichen Stoff rein darzustellen. Die Elementaranalyse ergab eine stickstoff- und schwefelfreie Substanz von der Zusammensetzung $C_8H_8O_4$. Bei der weiteren Untersuchung stellte sich heraus, dass eine Dioxyphenylessigsäure und zwar diejenige, die sich vom Hydrochinon ableitet (Homogentisinsäure), vorlag. Sie krystallasiert in grossen, durchsichtigen, prismatischen Krystallen mit einem Molekül Krystallwasser, welches beim Stehen über Schwefelsäure entweicht; sie schmilzt bei 146,5—147°, löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Aether. Die wässrige Lösung färbt sich bei längerem Stehen an der Luft dunkel. Mit Ammoniak oder Natronlauge tritt sofort Braun- bis Schwarzfärbung ein. Ammoniakalische Silberlösung wird sofort, Fehlingsche Lösung langsam in der Kälte, schnell beim Erwärmen reduziert. Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung rasch vorübergehend blau. Das Bleisalz krystallisiert in farblosen, glänzenden, durchsichtigen Prismen und Nadeln mit drei Molekülen Krystallwasser, welche im Exsikkator oder bei 100° entweichen; es löst sich schwer in kaltem Wasser, schmilzt bei 214—215°. Wolkow und Baumann untersuchten den Alkaptonharn und die Bedingungen der Alkaptonurie nach verschiedenen Richtungen, sie gaben auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Homogentisinsäure an und stellten die wichtige Thatsache fest, dass das Tyrosin die Muttersubstanz der Säure sei.

Nach Baumann müssen wir also die Alkaptonurie als eine Stoffwechselanomalie ansehen, die, wie die weiteren Erfahrungen gelehrt haben, einem Menschen

meist fürs ganze Leben anhaftet und bei der das Tyrosin der Verdauung nicht in die gewöhnlichen aromatischen Stoffe des Harns, sondern in eine sonst nicht vorkommende, von ihm Homogentisinsäure genannte Säure umgewandelt wird, die chemisch als eine p-Dioxyphenylessigsäure oder nach neuer Nomenklatur als eine 2,5 Phendiolmethylsäure anzusehen ist.

Der nächste beobachtete Fall betrifft die Schwester des obengenannten Patienten, die ebenso wie dieser von klein auf Alkaptonharn ausgeschieden hatte. Auch hier handelte es sich um Homogentisinsäure. Der Fall wurde von Embden[10], einem Schüler Baumanns, aufs genaueste untersucht. Die Resultate waren im allgemeinen dieselben. Seine Untersuchungen erstreckten sich vor allem auf die Frage nach dem Ort der Entstehung der Homogentisinsäure und ausserdem auf die zuerst von Wolkow und Baumann entdeckte Anomalie in der Harnsäureausscheidung.

Schon ehe Embden seine Untersuchungen über diesen Fall beendet hatte, wurden in den Archives de Physiologie und in der Pharmaceutischen Zeitung zwei neue Fälle von Alkaptonurie veröffentlicht. In dem ersten, von Garnier und Voirin[11] beschriebenen Falle handelt es sich um einen Mann, der auf Grund der reduzierenden Eigenschaften seines Harns von zwei Universitätskliniken für zuckerkrank erklärt worden war, und der erst durch die genannten Autoren über das Wesen und die Gefahrlosigkeit seines Zustandes hatte aufgeklärt werden können. Es gelang, eine mit der Homogentisinsäure identische Säure zu isolieren; auffallend ist nur die Angabe, dass diese Säure sowie der Harn alkalische Wismuthlösung reduziert haben. Eine genauere Untersuchung des Falles hat leider unterbleiben müssen. Wichtiger und interessanter ist der zweite, von Geyger[12] mitgeteilte Fall, weil hier die

beiden, das vorige Mal verwechselten Stoffwechselanomalien, Alkaptonurie und Glykosurie, gleichzeitig neben einander bestanden; vor allem aber, weil, wie genaue, wochenlang täglich angestellte Urinuntersuchungen ergeben haben, die Alkaptonurie hier nur ganz sporadisch auftrat: an einem einzigen Tage und dann später nach Ablauf des Diabetes noch einmal wieder. Allerdings kannte Geyger die Arbeiten Wolkows und Baumanns noch nicht; da er aber nach dem von ihm angewandten Marshallschen Verfahren eine Säure erhielt, die bei 143° schmolz, deren Bleisalz 33,64% Blei enthielt und die dieselbe Reduktionsfähigkeit zeigte wie die Homogentisinsäure, so können wir uns wohl Embdens Ansicht anschliesen, dass es sich hier um richtige Alkaptonurie im Baumannschen Sinne gehandet hat.

Der Amerikaner Ogden[13] beobachtete dann im Jahre 1895 einen 45jährigen, kräftigen und gesunden Mann, dessen Alkaptonurie ebenfalls durch Homogentisinsäure bedingt war. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die ausgeschiedene Menge der Säure ungefähr die gleiche war wie in den früheren Fällen und dass auch ferner die Harnsäure wesentlich vermindert war. Slose[14], der in demselben Jahr einen neuen Fall (ältere Frau) in Brüssel beobachtete, beschränkte sich auf Feststellung der Diagnose Alkaptonurie durch Darstellung der Homogentisinsäure. Weitere Untersuchungen konnte er nicht anstellen, da er den betreffenden Fall erst im Krankenhause sub finem entdeckte. Aehnlich erging es v. Morascewski,[15] der über einen in Zürich von ihm beobachteten Fall (43jährige Frau) im vorigen Jahr im Centralblatt für die gesamte Medizin berichtet hat. Doch knüpft sich an diesen noch die Besonderheit, dass der Entdecker behauptet, die Alkaptonurie sei in seinem, ebenso wie in

dem von Geyger berichteten Falle nicht ein angeborener Zustand gewesen, sondern sei bei dem Patienten erst im Laufe seiner letzten tötlichen Krankheit aufgetreten. Diese Behauptung wäre für unser Verständnis der Alkaptonurie von hoher Bedeutung, wenn wir sie als unbedingt zuverlässig ansehen könnten. Das ist aber leider nicht der Fall. Der einzige Beweis nämlich, den v. Morascewski für das plötzliche Auftreten der Homogentisinsäure angiebt, ist der, dass irgend eine charakteristische Eigentümlichkeit des Harns, die auf Alkaptonurie deutete, vorher von ihm nicht entdeckt ist. Da aber die betreffende Frau an schwerer Erkrankung des Unterleibs mit schliesslicher Peritonitis darniederlag und die Entdeckung erst bei Untersuchung des Harns auf Indikan gemacht wurde, so glaube ich, ist eher anzunehmen, dass die Alkaptonurie einfach vorher bei weniger sorgfältiger Untersuchung des Harns übersehen worden, als dass sie plötzlich vor dem Tode entstanden ist. Jedenfalls lassen sich, da eine negativ ausgefallene Untersuchung auf Homogentisinsäure vorher gar nicht angestellt ist, irgend welche Schlussfolgerungen über das Wesen der Alkaptonurie aus dieser Behauptung nicht ziehen.

Ganz neuerdings ist nun am Ende des vorigen Jahres noch ein neuer Fall (18jähriger junger Mann) von Stange[16] in Göttingen mitgeteilt worden, der einige Besonderheiten aufweist. Zunächst ist die Menge der von seinem Patienten ausgeschiedenen Homogentisinsäure fast doppelt so gross als in den übrigen bisher beobachteten Fällen, dann zeigt der Fall in bezug auf die Harnsäureausscheidung einige Abweichungen, auf die ich nachher zurückkommen werde; das Wichtigste aber ist, dass der Patient nicht nur starke subjektive Beschwerden von der so reichlich ausgeschiedenen Homogentisinsäure, sondern sogar eine objektiv nach-

weisbare Schleimhauterkrankung, einen herpes genitalis, aufweist, der erwiesenermassen mit der Menge der ausgeschiedenen Säure zu- und abnimmt.

Mit diesem Fall schliesst, wenigstens so weit mir bekannt ist, die Litteratur über die Alkaptonurie.

Es sei mir erlaubt, im folgenden über einen neuen Fall von Alkaptonurie zu berichten.

Er betrifft einen jungen Knaben, der im übrigen gesund ist und durch die Liebenswürdigkeit der Eltern wenigstens für einige wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung stand. Wie jedes Mal, so wurde auch dieser Fall zufällig bei Gelegenheit einer Krankheit entdeckt. Im Anschluss an einen Scharlach entwickelte sich bei dem Knaben vor etwa $1^1/_2$ Jahren eine Nephritis, zu deren genauerer Untersuchung der Hausarzt mehrere Male Proben vom Urin entnahm. Da gewahrte er eines Tages zu seinem Erstaunen, dass der Urin braun gefärbt war, und erfuhr als einzigen Grund dafür, dass durch irgend welchen Zufall das Nachtgeschirr mit Soda in Berührung gekommen war. Herr Professor Thierfelder, der dies auf Umwegen durch den behandelnden Arzt*) erfahren hatte, untersuchte den Harn und stellte Alkaptonurie fest. Er war dann so liebenswürdig, mir die weitere Untersuchung des Falles zu überlassen.

Otto D. ist der achtjährige Sohn eines wohlhabenden Fabrikbesitzers in Berlin. Er ist ein verhältnismässig kleiner, blasser Knabe von schwachem Knochenbau und schwacher Muskulatur, der, wenn auch nicht eigentlich krank, so doch stets anstössig mit seiner Gesundheit ist und trotz aller sehr sorgfältigen Pflege

*) Herrn Dr. Ph. Graff erlaube ich mir auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank auszusprechen für die freundlichen Bemühungen, durch die er uns die Untersuchung dieses Falles hat ermöglichen helfen.

seitens der Mutter nicht so ist, wie man es von einem Knaben seines Alters erwarten müsste. Von den Eltern ist der Vater dem Anschein nach ein kräftiger gesunder Mann, während die Mutter von zarter Konstitution ist und oft mit den verschiedensten Krankheiten zu thun hat. Von Geschwistern lebt nur ein um ein Jahr älterer Bruder, Kurt, der wohl etwas, jedenfalls aber nicht viel kräftiger ist als der jüngere. In Erinnerung an die von Kirk und Embden beobachteten Fälle, die drei und zwei Geschwister betrafen, haben wir auch hier nachgeforscht, aber weder bei den Eltern, noch auch bei dem Bruder irgend welche Anomalie des Harns gefunden; dass die Alkaptonurie in unserem Falle nicht erst im Laufe des Lebens erworben, sondern angeboren ist, können wir mit ziemlicher Sicherheit behaupten. Denn die Mutter versichert mit Bestimmtheit, dass ihr schon in der allerersten Lebenszeit des Knaben eine dunklere Färbung des Harns und vor allem die für die Alkaptonurie so charakteristische Eigenschaft aufgefallen sei, dass der Harn in den Windeln Flecken hinterlassen habe, die schwer oder garnicht durch Waschen zu beseitigen gewesen seien, eine Eigenschaft, die der Harn noch heute in fast derselben Weise zeige.

Die genaue Untersuchung des Harns ergiebt nun folgendes: Der Harn, der frisch gelassen sich so gut wie garnicht in seiner Farbe vom normalen unterscheidet, nimmt beim Stehen an der Luft durch Sauerstoffabsorption, von oben nach unten fortschreitend, allmählich eine dunklere, im Laufe von Wochen und Monaten tief braune Farbe an. Schüttelt man frischen Harn mit Alkalien, so tritt diese Dunkelfärbung schnell ein. Ferner zeigt der Harn die Fähigkeit, Fehlingsche Lösung beim Erhitzen und ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte zu reduzieren, während

alkalische Wismuthlösung nicht reduziert wird. Dass dieses Reduktionsvermögen nicht auf der Anwesenheit von Zucker beruht, wird dadurch bewiesen, dass der Harn optisch inaktiv und durch Hefe nicht vergährbar ist. Um die Substanz, welche dem Harn diese Eigenschaften verleiht, zu isolieren, verfuhr ich nach den Angaben von Wolkow und Baumann. Ca. 1500 ccm des Alkaptonharns wurden mit ca. 250 ccm 16% Schwefelsäure auf ein Sechstel des Volums eingedampft und drei Mal mit Aether ausgeschüttelt. Die beim Abdestillieren des Aethers zurückbleibende sirupöse oder krystallisierte Masse wurde in ca. 250 ccm Wasser gelöst, fast zum Kochen erhitzt, mit 30 ccm basischem (Ogden) Bleiacetat versetzt und sofort heiss filtriert. Das aus dem Filtrat auskrystallisierende Bleisalz wurde unter Wasser fein verrieben, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und wieder filtriert. Das Filtrat schied nach dem Eindampfen auf dem Wasserbade und unter der Luftpumpe schliesslich grosse Krystalle ab, die durch Umkrystallisieren gereinigt wurden. Das Verfahren lieferte ein Präparat, welches alle von Baumann angegebenen Eigenschaften zeigte: es löste sich leicht in Wasser, Alkohol und Aether, schmolz bei 147°, färbte sich mit Natronlauge intensiv braun, mit Eisenchlorid vorübergehend blau; es zersetzte Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung.

Die Analyse des Bleisalzes ergab folgendes Resultat: 0,2020 g Bleisalz lieferten 0,1022 g $PbSO_4$, d. h. 34,5% Pb; homogentisinsaures Blei $(C_8H_7O_4)_2Pb+3H_2O$ enthält 34,7% Pb. Die Krystallwasserbestimmung ergab folgendes: 0,3638 g krystallisiertes Salz verlor bei 100° 0,0324 g, das sind 8,9%, nach der ebengenannten Formel müssten es sein 9,08%. Damit ist der Beweis der Identität unserer Säure mit der Homogentisinsäure erbracht.

Von Interesse war auch bei unserem Knaben eine in früheren Fällen noch nicht beobachtete Erscheinung, nämlich die tiefe Braunfärbung des sehr reichlich abgesonderten Ohrenschmalzes. Es lag nahe, daran zu denken, dass wir es hier, analog der Ausscheidung des Harnstoffs, der Aetherschwefelsäuren und anderer Harnbestandteile im Schweiss, mit einer Absonderung von Homogentisinsäure aus den Ceruminaldrüsen zu thun hätten. Ich habe dem Knaben deshalb zum Zweck der Untersuchung im November vorigen Jahres wöchentlich zwei Mal die Ohren ausgespritzt, die gewonnene Flüssigkeit mit Schwefelsäure eingedampft, die Rückstände gesammelt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Verjagung des Aethers wurden die typischen Alkaptonreaktionen angestellt. Leider war aber trotz wochenlangen Aufsammelns die Menge so gering, dass die Untersuchung nicht eindeutig ausfiel. Mit NaOH nämlich trat deutlich eine, wenn auch geringe, Dunkelfärbung ein, eine Reduktion ammoniakalischer Silberlösung war aber nicht nachzuweisen. Ob nun die Reduktion ausblieb, weil die Säure überhaupt nicht, oder nur weil sie in zu geringen Mengen vorhanden war, lässt sich nach unseren Untersuchungen leider nicht mit Sicherheit entscheiden.

Darstellung der Homogentisinsäure.

Das vorher geschilderte Verfahren für die Darstellung der Homogentisinsäure ist ein sicheres und im allgemeinen einfaches, nur erfordert das dreimalige Ausschütteln des auf ein Sechstel eingedampften Harns mit Aether sehr viel Zeit, weil sich unvermeidlicherweise stets eine Emulsion bildet, die nur durch Zusatz von Alkohol, oder besser durch Stehenlassen bis zum nächsten Tage geschieden werden kann. Vergleichende Versuche haben ergeben, dass die Bildung einer Emulsion

zwar zu vermeiden ist, wenn man bis zur Sirupkonsistenz eindampft, dass aber andererseits bei einer so starken Einengung die Säure zum Teil zersetzt und die Ausbeute fast auf die Hälfte herabgesetzt wird. Am vorteilhaftesten erwies sich ein Eindampfen des angesäuerten Harns auf ein Zehntel seines Volums: es findet kein Verlust durch Zersetzung statt und die Emulsion trennt sich merklich schneller als bei einer weniger starken Konzentration.

Quantität der ausgeschiedenen Homogentisinsäure.

Die erste und nächstliegende Frage bei der Untersuchung des Harns war natürlicherweise die Frage nach der Menge der täglichen Ausscheidung. Schon diese Bestimmung stiess auf Schwierigkeiten. Da nämlich der Knabe die Schule besuchte und ein Verlust an Harn während der Schulzeit unvermeidlich war, so konnten wir leider nur Sonntags und einige Male während der Ferien wirklich genaue Tagesmengen erhalten. Im übrigen mussten wir uns damit begnügen, die im Laufe je einer Woche aufgesammelten und durch Zusatz von Chloroform vor Zersetzung geschützten Harnmengen zu untersuchen.

Die quantitative Bestimmung der Homogentisinsäure geschah nach Baumann 9,17 in der Weise, dass 10 ccm des Alkaptonharns mit 30 ccm einer 3% Ammoniaklösung und einer bestimmten Menge einer $^1/_{10}$ normalen Silberlösung versetzt wurden. Um das in den nächsten 5 Minuten sich abscheidende Silber besser niederzuschlagen, wurden 5 Tropfen Chlorcalcium und 10 Tropfen Ammoniumcarbonat zugesetzt und dann filtriert. Das Filtrat zeigte jetzt, wenn die Menge der Silberlösung nicht genügt hatte, bei erneutem Zusatz von salpetersaurem Silber eine nochmalige Abscheidung von Silber, oder wenn zu viel von der Silber-

lösung genommen war, bei Zusatz von Salzsäure eine Trübung von Chlorsilber. Der genaue Endpunkt der Reaktion ist am klarsten zu erkennen, wenn man in zwei Reagensgläschen das auf das dreifache verdünnte Filtrat einmal mit ca. einem ccm Silberlösung, das andere Mal mit der gleichen Menge Salzsäure versetzt. Tritt in keinem Gläschen mehr eine Trübung ein, dann ist der Endpunkt gerade erreicht. Bei einiger Uebung genügen in der Regel 4—5 Proben, um ein sicheres Resultat zu erhalten. 1 ccm einer $^1/_{10}$ normalen Silberlösung zeigt 0,004124 g Homogentisinsäure an. Die erhaltenen Resultate sind in untenstehender Tabelle zusammengestellt. Für die Beurteilung der Menge Säure, die der Knabe bei gewöhnlicher gemischter Kost in 24 Stunden ausscheidet, kommen nur die Versuche 10, 11, 13—15 und 17 (Tabelle auf S. 17) in Betracht, da nur an diesen Tagen einerseits die ganzen Tagesmengen gesammelt, andererseits in der Kost keine Aenderungen vorgenommen worden sind. Die Ausscheidung zeigt erhebliche Schwankungen, aber keine grösseren, als sie auch in den früheren Fällen beobachtet sind; im Mittel betrug sie 2,6 g. Diese Menge ist immerhin ziemlich gross, wenn wir bedenken, dass es sich hier nicht wie sonst um eine erwachsene Person handelt, sondern um einen jungen, erst achtjährigen Knaben. So fand Baumann bei einem alten Mann eine durchschnittliche tägliche Ausscheidung von 4,0 g, Embden bei einer alten Frau 3,2 g, Ogden bei einem Manne in den besten Jahren 4,7 g und nur Stange in dem jüngsten Falle bei einem 18-jährigen Mann die kolossale Menge von 5,9 g. Im Verhältnis zur ausgeschiedenen Harnmenge sind das bei Baumann 0,23% bei Embden 0,265%, bei Ogden 0,27% und bei Stange 0,43%, während die Ausscheidung in unserem Falle 0,41 % beträgt. Slose und v. Morascewski

No.	Datum.	Menge.	Sp. G.	Reduktion in ccm Silberlösung auf 10 ccm Harn.	Gramm Säure in der Tagesmenge.	Bemerkungen.
1.	1896. 2.-8. XI.	2500–3000	1018	13,3	—	
2.	- 9.-16. XI.	—	1020	13,2	—	
3.	- 17.-21. XI.	—	1019	12,3	—	
4.	- 23.-28. XI.	—	1021	13,9	—	
5.	-30.XI-5.XII.	—	1023	13.0	—	
6.	- 7.-12. XII.	—	1021	11,2	—	
7.	1897.14.-20.III.	—	1018	11,7	—	
8.	- 21.-27 III.	—	1019	10,3	—	
9.	- 4.-10. IV.	—	1020	12,1	—	
10.	1896. 22. XI.	607	1022	14.4	3,8601	
11.	- 29. XI.	700	1023	11,8	3.1631	
12.	- 6. XII.	690	1021	5,3	1,4207	Eiw. arme Nahr.
13.	- 29. XII.	360	1026	10,7	1,5893	
14.	1897. 20. I.	430	1022	9.0	1,5960	
15.	- 12. IV.	620	1022	10,1	2,5825	
16.	- 13. IV.	885	1020	12,8	4,6706	Eiw. reiche Nahr.
17.	- 14. IV.	1030	1017	6.3	2.6161	

haben überhaupt keine Tagesmengen bestimmen können.
Die verhältnismässig reichliche Ausscheidung der Säure

in unserem Falle erklärt sich zum Teil dadurch, dass der Knabe durch die Fürsorge der Eltern eine sehr kräftige, eiweissreiche Nahrung erhält, eine Erklärung, die durch die Versuche mit verschiedener Ernährung vollkommen bestätigt wurde. Schon Baumann konnte nämlich feststellen, dass die Menge der ausgeschiedenen Homogentisinsäure mit dem Eiweissgehalt der Nahrung zunimmt. Er beobachtete bei seinem Fall, dass der Alkaptonharn bei vorwiegender Fleischdiät um 25% mehr Homogentisinsäure enthielt, als bei gewöhnlicher Krankenhauskost. Denselben Einfluss der Nahrung konnten wir konstatieren: als der Knabe an einem Tage eine sehr eiweissarme Nahrung erhielt (früh Mehlsuppe und Semmel, mittags Kartoffelsuppe und Apfelreis, nachmittags Kaffee und Butterbrot und abends Grützsuppe mit Butterbrot), sank die Homogentisinsäure auf 1,4 g (Versuch 12), während eine sehr eiweissreiche Nahrung ein Ansteigen der Säuremenge auf 4,7 g (Versuch 16) zur Folge hatte.

Aus den Untersuchungen von Wolkow und Baumann geht hervor, dass das Tyrosin der Verdauung als Muttersubstanz der Homogentisinsäure angesehen werden muss. Sehr gern hätten wir nun auch für unsern Fall den Einfluss eingenommenen Tyrosins auf die Menge der ausgeschiedenen Säure geprüft. Noch interessanter wäre es gewesen, die Beziehungen anderer, dem Tyrosin nahestehender aromatischer Substanzen zu der Homogentisinsäure zu studieren. Nach dieser Richtung hin von Embden angestellte Versuche, bei denen Phenylessigsäure und Phenylamidoessigsäure verfüttert wurden, sind negativ verlaufen. Dasselbe negative Ergebnis würde voraussichtlich die Verfütterung von α-Amidophenylpropionsäure haben, da wir aus den andern Versuchen wohl schon den Schluss ziehen können, dass nicht nur die doppelte Oxydation, sondern vor

allem die einmalige Reduktion der Hydroxylgruppe ein integrierendes Moment bei der Bildung der Homogentisinsäure ist. Möglicherweise hätte daher die Eingabe von p-Oxyphenylessigsäure oder p-Oxyphenylpropionsäure ein positives Resultat gehabt, d. h. die ausgeschiedene Homogentisinsäure vermehrt. Leider scheiterten alle auf diese Versuche abzielende Bemühungen an dem Widerstand der Eltern des Knaben, die bei der zarten Gesundheit ihres Sohnes von der Eingabe fremder, unbekannter Stoffe das Schlimmste befürchteten. Hoffentlich ist es aber später einmal möglich, entweder bei diesem Knaben oder bei einem andern Fall derartige Versuche auszuführen.

Der Harnsäuregehalt des Alkaptonharns.

Schon Wolkow und Baumann sowie Embden beobachteten, dass Alkaptonharn mit Salzsäure versetzt keine Harnsäure ausfallen lässt, während ein Zusatz von Homogentisinsäure oder von Alkaptonharn zu normalem Harn nicht imstande war, die Harnsäure fällende Wirkung der Salzsäure zu beschränken. Trotzdem konnte Embden in seinem Falle die Anwesenheit von Harnsäure feststellen. Die genannten Bestimmungen ergaben allerdings auffallend niedrige Werte (0,025 bis 0,064 g in 24stündiger Harnmenge bei gemischter Kost). Auch Ogden fand in dem Harn seines Falles sehr niedrige Harnsäurewerte (0,002—0,04 g); der Harn zeigte aber häufig nach Zusatz von Salzsäure bei 1—5 tägigem Stehen Harnsäurekrystalle als Bodensatz, während in dem Fall von Stange die Abscheidung stets und schon nach kürzerer Zeit erfolgte. Andererseits konnte bei Ogden die Abscheidung der Harnsäure im normalen Harn verhindert werden, wenn man ihm ein gleiches Volumen dieses Alkaptonharns zusetzte.

Auch der Harn unseres Falles blieb in wiederholt angestellten Versuchen auf Zusatz von HCl ganz klar, nur einmal wurde ein geringer Niederschlag beobachtet, der aber weder die Murexidreaktion gab, noch unter dem Mikroskop irgend welche für Harnsäure charakteristischen Formen zeigte.

Um die Harnsäure quantitativ zu bestimmen, benutzten wir das Hopkinssche Verfahren. Da nämlich alle älteren Verfahren zur quantitativen Bestimmung wenig genau sind und das Ludwig-Salkowskische durch die Anwesenheit der Silberlösung zersetzenden Homogentisinsäure sich von selbst verbot, so blieben nur die Fokkersche und die Hopkinssche Methode übrig, die beide die Harnsäure zunächst als Ammoniumsalz fällen. Embden und Ogden haben die Fokkersche Methode angewandt. Da aber dieses Verfahren besonders dadurch, dass der mit kohlensaurem Natron und Salmiak versetzte Harn 2 mal 24 Stunden stehen muss, sehr zeitraubend ist, so haben wir lieber das andere, von Hopkins angegebene Verfahren benutzt, das auf der Unlöslichkeit des harnsauren Ammons in einer konzentrierten Salmiaklösung beruht. Es wurden zu den Bestimmungen zweimal 100 ccm Harn mit 30 g fein gepulverten Salmiaks versetzt, unter häufigem Umschütteln zwei Stunden stehen gelassen und mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe filtriert, der Rückstand mit Salzsäure eingedampft, die abgeschiedene Harnsäure auf ein besonderes Filter gebracht und gewaschen, bis alle Salzsäure verschwunden war. Zum Schluss wurde das Filter nach Kjeldahl verbrannt. Für die mit dem Waschwasser verloren gegangene Harnsäure wurde eine Korrektion des Resultats von 0,0005 g Harnsäure auf je 10 ccm Waschwasser angebracht. Eine solche Bestimmung ist verhältnismässig einfach und kann so-

gar, wenn das Filtrieren nicht allzu schwer geht, an einem einzigen Tage beendet werden. Da die Hopkinssche Methode noch nicht beim Alkaptonharn benutzt worden ist, so sahen wir uns veranlasst, erst einmal eine Probe auf ihre Anwendbarkeit zu machen.

Zu dem Zweck wurden in 2 Portionen desselben Harns Harnsäurebestimmungen ausgeführt, einer dritten Portion, auch von demselben Harn, wurde eine kleine abgewogene, in NaOH gelöste, Harnsäuremenge zugesetzt. Die zugeführte Menge betrug bei dem ersten Versuch 0,0231 g Harnsäure. Die beiden ersten Bestimmungen ergaben im Durchschnitt 0,0514 g, die dritte 0,0721 g. Die Differenz betrug also 0,0207, d. s. 89,6% der zugesetzten Menge. Bei einem zweiten, in derselben Weise angestellten Versuch wurden 0,0245 g zugesetzt und 0,0232 g, d. s. 94,5% wiedergefunden. Diese Resultate liessen uns das Hopkinssche Verfahren als für unsern Zweck brauchbar erscheinen.

Die quantitativen Bestimmungen, die wir an verschiedenen Tagen ausführten, ergaben nicht nur relativ, sondern auch absolut viel höhere Zahlen für die 24stündigen Harnmengen, als Embden und Ogden gefunden haben. Wie sehr in dem Stangeschen Fall die Harnsäure vermindert war, wissen wir leider nicht, da über quantitative Bestimmungen der Harnsäure in der Arbeit nichts angegeben wird. In unserm Falle schwankte die Menge zwischen 0,0628 g und 0,2662 g und betrug im Mittel 0,1571 g Harnsäure bei einer durchschnittlichen Harnmenge von täglich 700 ccm (s. Tabelle S. 22). Um einen Vergleich zu haben mit der Harnsäurequantität, die ein ungefähr gleichaltriger Knabe von normalem Stoffwechsel bei derselben Ernährung ausscheidet, bestimmten wir an mehreren Tagen auch die Harnsäuremenge, die von dem nur um 1 Jahr älteren Bruder Kurt, der an diesen Tagen

Datum.	Person.	Menge.	Reakt.	Sp. G.	Harnsäure		Gesamtstickstoff		Quotient d. letzten.	Bemerkungen.
					in 100*).	in der Tagesm.	in 100.	in der Tagesm.		
22. XI.	Otto	607	—	1022	—	—	1,1536	6,9216	—	
22. XI.	Kurt	420	—	1031	0,0322	0,1363	1,5064	6,3266	1:46	
29. XI.	Otto	700	—	1023	0,0382	0,2662	0,9660	6,7620	1:26	
29. XI.	Kurt	360	—	1030	0,0371	0,1336	1,6604	5,9774	1:44	
6. XII.	Otto	690	—	1020	0,0248	0,1712	0,5012	3,4582	1:20	
6. XII.	Kurt	670	—	1022	0,0283	0,1893	0,5434	3,6408	1:20	Eiweissarme Nahrung
29. XII.	Otto	360	—	1026	0,0176	0,0628	—	—	—	
29. XII.	Kurt	425	—	1023	0,0186	0,0790	—	—	—	
20. I.	Otto	430	—	1022	0,0257	0,1106	—	—	—	
20. I.	Kurt	635	stark-sauer	1025	0,0602	0,3803	—	—	—	
12. IV.	Otto	620	sauer	1022	0,0197	0,1226	—	—	—	
13. IV.	Otto	885	—	1020	0,0193	0,1693	—	—	—	Eiweissreiche Nahrung
14. IV.	Otto	1030	—	1017	0,0191	0,1972	—	—	—	

*) Die Zahlen über die Harnsäuremengen sind der Durchschnitt je zweier Kontrollbestimmungen.

ganz dieselbe Nahrung erhielt wie sein Bruder Otto, in 24 Stunden ausgeschieden wurde. Die Resultate

sind in der Tabelle zusammengestellt; es ergiebt sich aus ihnen, dass am 29. XII. beide Brüder gleiche Mengen zeigten; am 20. I. schied allerdings der ältere, gesunde, erheblich mehr Harnsäure aus, am 29. XI. aber umgekehrt der Alkaptonknabe. Diese Ergebnisse gestatten den Schluss, dass in unserem Falle jedenfalls die Harnsäureausscheidung nicht herabgesetzt ist. Besonders beweisend ist der Versuch vom 6. XII., bei dem auch die Gesamtstickstoffmenge im Harn beider Brüder die gleiche war.

Für das auffallende Verhalten des Alkaptonharns auf Zusatz von HCl vermögen auch wir vorderhand eine Erklärung nicht zu geben.

Verhalten der Homogentisinsäure im normalen Organismus.

Ueber das Verhalten der Homogentisinsäure im Organismus des gesunden Menschen hat schon Embden einige Versuche an sich selbst angestellt: 4 g, im Laufe von 24 Stunden per os eingeführt, wurden vollkommen zerstört, während der 2 Stunden nach einer Einnahme von 8 g gelassene Harn alle Eigenschaften des Alkaptonharns zeigte und 1,09 g Homogentisinsäure enthielt. 2 Stunden später trat bei ihm starker Tenesmus der Blase ein, er trank daher viel Wasser und liess infolgedessen einen sehr verdünnten Harn. Mit diesem Harn liess sich auch nach dem Eindampfen keine für Homogentisinsäure charakteristische Reaktion anstellen, sodass also offenbar die Ausscheidung der eingenommenen Säure schon nach 2 Stunden beendet gewesen ist. Die Abscheidung von Harnsäure auf Zusatz von HCl erfolgte in beiden Versuchen ganz normal.

Die Beobachtungen, die ich bei der Wiederholung dieses Versuchs machte, stimmten vollkommen mit

denen von Embden überein. Da 8 g so starke Harnbeschwerden hervorgerufen hatten, so versuchte ich es mit 6 g. Ich nahm morgens um 9 Uhr 3 g freie Säure in Wasser gelöst zu mir, die andern 3 g aber, da sich starker Brechreiz einstellte, erst im Laufe der nächsten 2 Stunden in einzelnen kleinen Portionen mit viel Zucker. So gelang es mir, die Säure bei mir zu behalten. Um 12 Uhr entleerte ich 250 ccm Harn von stark saurer Reaktion. Er verhielt sich ganz wie Alkaptonharn, färbte sich mit NaOH braun, reduzierte Fehlingsche Lösung in der Hitze und ammoniakalische Silberlösung in der Kälte. 10 ccm dieses Harns reduzierten, wenn auch langsamer als richtiger Alkaptonharn, 5,5 ccm Silberlösung, sodass in den 250 ccm 0,554 g d. s. 9,2% der eingenommenen Säure enthalten waren. Gegen 2 Uhr stellte sich ein derartiger Tenesmus der Blase und Schmerzen und Reizerscheinungen in der Harnröhre ein, dass ich den Harn nicht länger als wenige Minuten bei mir behalten konnte. Die so in der Zeit von 2–5 Uhr aufgesammelte Harnmenge, wiederum 250 ccm, enthielt keine Homogentisinsäure mehr, ebenso wenig die nachts um 2 Uhr und am nächsten Morgen um 9 Uhr entleerten Portionen (400 und 270 ccm). Die Ausscheidung beschränkte sich also ebenso wie bei Embden auch nur auf eine verhältnismässig kurze Zeit und der Tenesmus stellte sich bei uns beiden erst zu einer Zeit ein, als der Harn bereits wieder frei von Säure war. Die prozentuale Menge der Säure, die der Zerstörung entgangen ist, war bei mir eine geringere als bei Embden, sie steigt offenbar mit der Grösse der eingeführten Dosis.

Hinsichtlich der Harnsäure zeigte sich am Tage nach dem Versuch die auffallende Erscheinung, dass in allen 4 Harnmengen eine sehr starke Abscheidung von Harnsäure eingetreten war, eine Abscheidung, die auch

normaler Weise ziemlich häufig bei mir eintritt, hier also zum mindesten durch die Anwesenheit der Homogentisinsäure nicht sistiert worden war. Nach dem Abfiltrieren und Versetzen mit Salzsäure zeigte sich in allen Kolben von neuem eine Abscheidung von Harnsäure. Ein Unterschied in der Menge war dabei nicht zu bemerken.

Auf Grund sonstiger Erfahrungen zweifelte ich nicht daran, dass die Ausscheidung der Homogentisinsäure mit einer Vermehrung der Ammoniakmenge im Harn einhergehen würde. Um den experimentellen Beweis dafür zu erbringen, bestimmte ich sowohl in der ersten, Homogentisinsäure enthaltenden Harnportion als auch in der zweiten, säurefreien Menge den Ammoniakgehalt nach Schlösing. Unerwarteter Weise ergab sich, dass von 20 ccm Harn bei beiden Portionen gleich viel Ammoniak abgegeben wurde. Vielleicht werden weitere Untersuchungen den Grund dieser auffallenden Erscheinung erkennen lassen.

Ueber den Ort der Entstehung der Homogentisinsäure.

Wie bereits erwähnt, wurde schon von Wolkow und Baumann der Beweis erbracht, dass die Homogentisinsäure im Organismus aus dem Tyrosin entsteht. Soll aber aus dem Tyrosin, d. i. der Monoxy-α-amidophenylpropionsäure, sich die Homogentisinsäure, d. i. die p-Dioxyphenylessigsäure bilden, so ist das ein Vorgang, bei dem gleichzeitig eine Reduktion der Hydroxylgruppe des Tyrosins und eine dopppelte Oxydation des Benzolkerns in der p. Stellung eintreten muss. Da nun keine der aromatischen Verbindungen, deren Schicksal im Organismus bekannt ist, eine analoge Veränderung gezeigt hat, andererseits Prozesse einer gleichzeitigen Oxydation und Reduktion innerhalb desselben Moleküls bekanntermassen von Hefen und Bakterien

bewirkt werden (alkoholische Gährung, Milchsäuregährung), so gelangten Wolkow und Baumann zu dem Schluss, dass die Bildung der Homogentisinsäure aus dem Tyrosin nicht durch eine an sich unerklärliche, abnorme Thätigkeit des Stoffwechsels in den Geweben bedingt, sondern als die Wirkung einer besonderen Art von im Darm lebenden Mikroorganismen anzusehen sei.

Um diese Hypothese zu prüfen, sind von Wolkow und Baumann und später von Embden eine Reihe von Versuchen angestellt worden. Sie gaben ihren Alkaptonpatienten verschiedene Stoffe ein, von denen bekannt ist, dass sie die Fäulnis- und Zersetzungsprozesse im Darm herabsetzen (Salol, Terpentinöl, Kefyr).

Waren es wirklich Mikroorganismen, welche im Darm die Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure bewerkstelligten, so musste man annehmen, dass unter dem Einfluss dieser Darmdesinficientien die Bildung unserer Säure verhindert oder doch herabgesetzt wurde und sie im Harn nicht mehr oder wenigstens in gerirgeren Mengen nachzuweisen ist. Leider lieferte keiner dieser Versuche ein nach der einen oder der andern Seite hin entscheidendes Ergebniss; in ihrer Gesamtheit betrachtet, sprechen aber die Resultate mehr gegen als für die Richtigkeit der Baumannschen Hypothese. Auch die Thatsache, dass die Darmentleerungen der Alkaptonpatienten selbst nach Eingabe von Ricinusöl (Embden, Stange) oder Karlsbader Salz (Stange) sich als frei von Homogentisinsäure erwiesen, war kaum mit der Annahme einer Entstehung der Säure im Darm in Einklang zu bringen. Schliesslich ist zu erwähnen, dass eine Bildung unserer Säure auch nicht nachzuweisen war, als frische Darmentleerungen mit Tyrosin und Wasser in verschlossenen Gefässen einige Tage auf Brüttemperatur erwärmt wurden.

Diesen Versuch von Wolkow und Baumann glaubte ich noch einmal in veränderter Form wiederholen zu sollen.

Es wurde in folgender Weise verfahren: Von 8 Kolben, deren jeder 100 g fein zerhacktes Rindfleisch und 150 ccm Wasser enthielt, wurden 4 nach Zusatz von Pepsin und Salzsäure 24 Stunden in den Brütschrank gestellt. Von beiden Serien wurden je 2 schwach sauer und je 2 schwach alkalisch gemacht. Von diesen wurde wieder, nachdem alle mit den frischen Fäces geimpft waren, je einer unter aërobe und je einer unter anaërobe Bedingungen gebracht. Dann wurden alle in den Brütschrank gestellt. Um das Impfmaterial möglichst aus den oberen Darmpartieen zu erhalten, bekam der Knabe 2 Stunden nach der Hauptmahlzeit einen Löffel Ricinusöl; die Impfung fand unmittelbar nach der Entleerung der Fäces statt.

Nachdem die Kolben mehrere Tage bei Bruttemperatur gestanden hatten, wurde die Untersuchung vorgenommen. In keinem einzigen war eine Dunkelfärbung zu beobachten oder durch Schütteln mit NaOH hervorzurufen. Auch aus dem eingedampften und angesäuerten Kolbeninhalt liess sich in keinem einzigen Fall mittelst Ausschüttelns mit Aether Homogentisinsäure nachweisen oder gar darstellen.

Eine zweite Versuchsreihe unterschied sich von der eben beschriebenen nur dadurch, dass das vorher sterilisierte Fleisch nicht der Magen-, sondern der Pankreasverdauung unterworfen wurde und dass der Inhalt aller Kolben natürlich alkalisch reagierte. Auch diese Versuche, bei denen also reichlich Tyrosin vorhanden war, verliefen völlig negativ.

Fassen wir nun kurz zusammen, was dieser Fall uns Neues über die Alkaptonurie gebracht hat, so haben wir es hier also seit den Untersuchungen Baumanns zum ersten Male nicht mit einem alten Menschen, sondern einem jungen, im allgemeinen gesunden Knaben zu thun. Abgesehen von dem Stangeschen Fall ist die in seinem Harn ausgeschiedene tägliche Menge Homogentisinsäure absolut genommen ungefähr dieselbe, wie in den früheren Fällen, im Verhältnis zur abgesonderten Harnmenge fast die doppelte, ein Verhältnis, das wir zum Teil wenigstens durch die kräftige, eiweissreiche Nahrung, die der Knabe erhält, erklären können. Ob ausser in dem Harn auch in dem Ohrenschmalz hier wirklich unsere Säure abgesondert wird, konnten wir leider nicht mit Sicherheit feststellen, nach der sehr auffallenden Dunkelfärbung aber und der zweideutigen Reaktion mit Natronlauge erscheint uns ihr Vorhandensein nicht ausgeschlossen. Das wichtigste Resultat unserer Untersuchungen erstreckt sich aber auf die Harnsäure. Allerdings können wir auch hier angesichts des merkwürdigen Verhaltens auch unseres Alkaptonharns gegenüber der Salzsäure eine unbekannte, noch völlig unklare Beziehung zwischen der Alkaptonurie und der Harnsäure nicht leugnen, eine nennenswerte Verminderung der Harnsäure können wir aber jetzt nicht mehr für eine von der Alkaptonurie untrennbare Eigenschaft des betreffenden Harns ansehen: denn wir haben hier einen Fall vor Augen, in dem die normale Harnsäuremenge keinesfalls erheblich vermindert ist, ein Resultat, das durch die Vergleiche mit dem Bruder zu einem unbedingt sicheren geworden ist. Auch vom normalen Menschen innerlich genommen, übt die Homogentisinsäure keinen bemerkenswerten Einfluss auf die Harnsäureausscheidung oder Abscheidung aus. Was den Ort der Entstehung angeht,

so war schon durch Embdens Untersuchungen die Theorie Baumanns über die Entstehung durch Bakterien im Darm mindestens zweifelhaft geworden, sie ist aber jetzt, nachdem auch unsere bakteriologischen Untersuchungen des Darminhalts negativ ausgefallen sind, fast als widerlegt anzusehen. Wir müssen also wohl die verhältnismässig einfache Anschauung, dass die Homogentisinsäure im Darm durch spezifische Bakterien gebildet werde, aufgeben und trotz Baumann annehmen, dass sie in den Geweben entsteht. Die Alkaptonurie müssen wir demnach als eine Anomalie des sonst so streng gesetzmässigen Stoffwechsels ansehen, die auf einer unbekannten, von der normalen abweichenden chemischen Zusammensetzung der Gewebe beruht, eine Erklärung, welche allerdings die Alkaptonurie schwerer verstehen lässt, durch die sie aber für unser Verständnis des physiologischen und pathologischen Stoffwechsels an Bedeutung und Interesse wesentlich gewinnt.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Thierfelder, auch an dieser Stelle noch einmal meinen ergebensten Dank auszusprechen, nicht nur für die gütige Ueberlassung des Stoffs und die Durchsicht dieser Arbeit, sondern vor allem für die überaus liebenswürdige Anleitung und Unterstützung, die er mir bei den zur Abfassung dieser Arbeit nötigen Untersuchungen und Versuchen stets hat angedeihen lassen.

Litteratur.

1. Boedeker. Ueber das Alkapton. Zeitschrift für rat. Medizin. 1859 Bd. 7 und Annal. der Chemie Bd. 117 (1861).
2. Fürbringer. Beobachtungen über einen Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1875 No 23 u. 24.
3. Ebstein und Müller. Brenzkatechin im Urin eines Kindes. Virch. Archiv Bd. 62. 1875.
4. Baumann. Ueber das Vorkommen von Brenzkatechin im Harn. Archiv für Physiologie 12. 1876.
5. Smith. On the occurence of Protocatechuic acid in urine. Dubl. Journal of med. science. 1882 T. I.
6. Kirk. On a new acid found in human urine, which darkens with alkalies. Journal of anatomy and physiology T. 23. 1889.
7. Huppert. Analysen des Harns. Wiesbaden 1890.
8. Marshall. Crystalline acid in urine possessing more powerfull reducing properties than glucose. Amer. Journ. Pharm. 1887 T. 59.
9. Wolkow und Baumann I. Ueber das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschrift f. physiol. Chemie XV. 1891.
   II. Ueber die Synthese der Homogentisinsäure Eb. XX 1895.
10. Embden. Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. I ebd. XVII 1893 u. II ebd. XVIII 1894.
11. Garnier und Voirin. Un nouveau cas d'Alcaptonurie. Archives de Physiologie. Cinq. Série. Tome IV No 2. 1892.

12. Geyger. Glycosurinsäure im Harn eines Diabetikers. Pharmac. Zeit. 6. Aug. 1892.
13. Ogden. Ein Fall von Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie XX 1895.
14. Slose. Un nouveau cas d'Alcaptonurie. Annal. publ. par la Soc. roy. des sciences. med. et natur. de Bruxelles T. IV 1895.
15. v. Morascewski. Ein Fall von Alkaptonurie. Centralbl. f. innere Med. 1896. Bd. 7.
16. Stange. Ueber einen Fall von Alkaptonurie. Virch. Arch. Bd. 146. 1896.
17. Baumann. Ueber die Bestimmung der Homogentisinsäure im Harn. Zeitschr. f. physiolog. Chemie XVI 1892.

Thesen.

I.

Die Alkaptonurie ist keine im gewöhnlichen Sinne pathologische Erscheinung.

II.

Der Eislauf ist für den Winter der gesundeste Sport.

III.

Die Brustatmung des Weibes im Gegensatz zur Bauchatmung des Mannes ist nicht als eine zweckmässige physiologische, sondern als eine im Laufe der Zeit durch unzweckmässige Tracht hervorgerufene Erscheinung anzusehen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Hermann Otto Ewald Stier, Sohn des Professors Martin Stier, wurde geboren zu Neu-Ruppin am 28. Oktober 1874. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Neu-Ruppin, das er am 28. März 1893 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Am 29. März desselben Jahres wurde er in die jetzige Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen aufgenommen. Vom 1. IV. bis zum 1. X. 1893 genügte er seiner Dienstpflicht bei der 2. Kompagnie des 2. Garderegiments zu Fuss.

Die ärztliche Vorprüfung bestand er am 13. Februar 1895, das Tentamen medicum am 6. Februar 1897 und das Examen rigorosum am 12. Februar 1897.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren:

v. Bergmann, Bernhardt, Blasius, Du Bois-Reymond (†), Brecht, Dilthey, Dirksen, Engler, Ewald, Fischer, Fränkel, Fritsch, Gerhardt, Goldscheider, Grawitz, Gurlt, Gusserow, Hertwig, Heubner, Israel, Jolly, Jürgens, R. Köhler, König, Köppen, Kundt (†), G. Lewin (†), v. Leyden, Liebreich, Olshausen, Oppenheim, Rubner, Salkowski, Schulz, Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Strassmann, Thierfelder, Trautmann, R. Virchow, Waldeyer.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht der Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.